

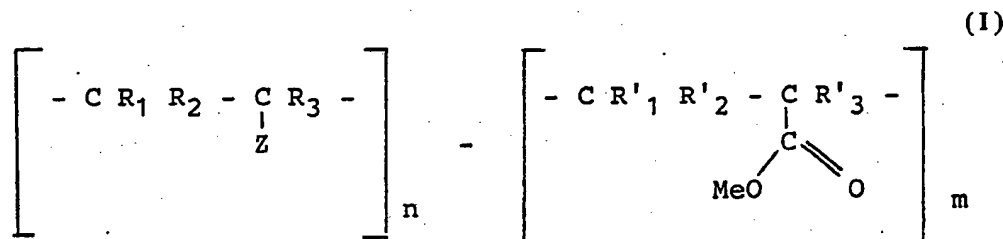


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁴ : A61K 47/00, A61L 15/00 A61K 31/78, 31/785	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 89/07455 (43) Date de publication internationale: 24 août 1989 (24.08.89)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/EP89/00118 (22) Date de dépôt international: 9 février 1989 (09.02.89) (31) Numéro de la demande prioritaire: 511/88-9 (32) Date de priorité: 12 février 1988 (12.02.88) (33) Pays de priorité: CH (71)(72) Déposant et inventeur: DE ZAEPFFEL, Brigitte [FR/CH]; Etude de Me Gérard Neuffer, 9, rue Marinac, CH-1206 Genève (CH). (74) Mandataire: MOINAS, Michel; Moinas & Cie, 42, rue Plantamour, CH-1201 Genève (CH). (81) Etats désignés: AT (brevet européen), AU, BE (brevet européen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen),		SE (brevet européen), US. Publiée Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: CROSSLINKED HYDROPHILIC COPOLYMER FOR MEDICAL AND PARAMEDICAL USE

(54) Titre: COPOLYMÈRE HYDROPHILE RÉTICULÉ À USAGE MÉDICAL ET PARAMÉDICAL



(57) Abstract

A product for medical and paramedical use, i. e. for veterinary, surgical, and dietetic use, for curative use or for use as survival rations, consists essentially of a crosslinked alkaline hydrophilic copolymer of elementary motifs (I), where R_1 , R_2 , R_3 , R'_1 , R'_2 , R'_3 , which may be identical or different, are hydrogen atoms or C_1 - C_3 alkyl groups, Me denotes an alkali metal and Z denotes OH or the $CONH_2$ group. The product is preferably a hydrophilic copolymer of the acrylamide/acrylate or vinyl alcohol/crosslinked alkaline acrylate type, i. e., where $R_1 = R_2 = R_3 = R'_1 = R'_2 = R'_3 = H$, Me = Na and Z = OH or $CONH_2$.

(57) Abrégé

Le produit à usage médical et paramédical, vétérinaire, chirurgical, diététique, à usage de soins ou à titre de ration de survie est constitué essentiellement d'un copolymère hydrophile alcalin réticulé, de motifs élémentaires (I), où R_1 , R_2 , R_3 , R'_1 , R'_2 , R'_3 , qui peuvent être identiques ou différents sont des atomes d'hydrogène ou des groupes alcoyles C_1 - C_3 , et Me représente un métal alcalin et Z représente OH ou le groupe $CONH_2$. De préférence il s'agit d'un copolymère hydrophile du type acrylamide/acrylate ou alcool vinylique/acrylate alcalin réticulé, c'est-à-dire où $R_1 = R_2 = R_3 = R'_1 = R'_2 = R'_3 = H$, Me = Na et Z = OH ou $CONH_2$.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	ML	Mali
AU	Australie	GA	Gabon	MR	Mauritanie
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
BE	Belgique	HU	Hongrie	NL	Pays-Bas
BG	Bulgarie	IT	Italie	NO	Norvège
BJ	Bénin	JP	Japon	RO	Roumanie
BR	Brésil	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CH	Suisse	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CM	Cameroun	LU	Luxembourg	TD	Tchad
DE	Allemagne, République fédérale d'	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Danemark	MG	Madagascar	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande				

Copolymère hydrophile réticulé à usage medical et paramédical.

La présente invention concerne un produit à usage médical et paramédical, étant entendu que ces termes doivent être pris dans leurs acceptations les plus larges. Par "usage médical", on entendra aussi "usage vétérinaire" et "usage chirurgical", tandis que par "usage paramédical", on entendra aussi les "usages de soins", les "usages diététiques", ainsi que les usages "à titre de ration de survie".

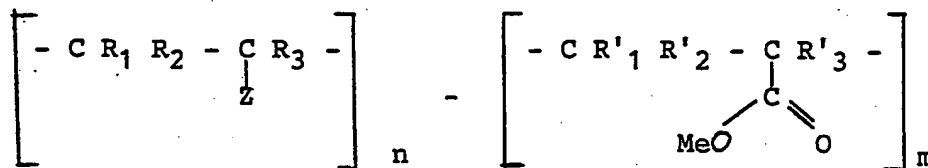
Le produit défini ci-dessus est constitué essentiellement d'un copolymère hydrophile du type acrylamide/acrylate alcalin réticulé ou alcool vinylique/acrylate alcalin réticulé et l'invention sera décrite ci-après en référence plus particulièrement et respectivement aux copolymères de l'acrylamide et l'acrylate de sodium, et de l'alcool vinylique et de l'acrylate de sodium, qui constituent les produits préférés.

Les copolymères de l'acrylamide et de l'acrylate de sodium réticulés sont bien connus pour leurs emplois dans des domaines aussi divers qu'en agriculture et dans l'industrie des colles et des poudres utilisées en reprographie en couleurs. Il faut dire qu'ils possèdent la propriété de gélifier dans des milieux aqueux et d'absorber, selon la granulométrie des poudres sous la forme desquelles ils se présentent, plusieurs centaines de fois leur propre volume d'eau.

Tous les grands noms de la chimie médicale et autres sont associés à ce genre de copolymères, par exemple Hoechst, Minesota Mining, Du Pont De Nemours, Eastman Kodak, Hitachi, Suminomo Chemical, Fuji Photo, Ricoh, Toray Industries, Yasua ...

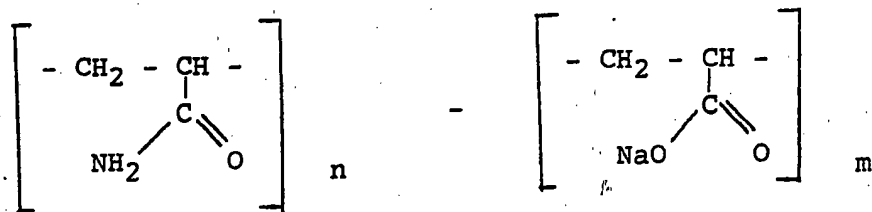
La présente invention vise des usages d'un tel produit dans un domaine technique fort différent, puisqu'il s'agit des domaines médicaux et paramédicaux au sens large indiqué ci-dessus. On s'est aperçu en effet que les copolymères avaient, vis-à-vis de l'organisme humain et animal, des propriétés de "neutralité" qui leur permettaient ce genre d'applications.

L'invention concerne donc un produit à usage médical et paramédical, caractérisé en ce qu'il est constitué essentiellement d'un copolymère hydrophile alcalin réticulé, de motifs élémentaires suivants :

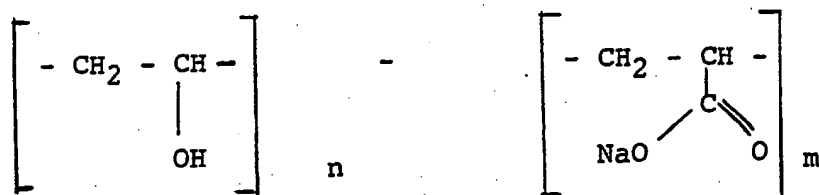


où $R_1, R_2, R_3, R'_1, R'_2, R'_3$ qui peuvent être identiques ou différents sont des atomes d'hydrogène ou des groupes alcoyles C_1-C_3 , Me représente un métal alcalin et Z représente OH ou le groupe $CONH_2$.

Des produits préférés parmi la gamme indiquée ci-dessus sont ceux où $R_1 = R_2 = R_3 = R'_1 = R'_2 = R'_3 = H$, Me = Na et Z = $CONH_2$ c'est-à-dire les copolymères de l'acrylamide et de l'acrylate de sodium proprement dits comme suit :



ou encore où $R_1 = R_2 = R_3 = R'_1 = R'_2 = R'_3 = \text{H}$, $\text{Me} = \text{Na}$ et $\text{Z} = \text{OH}$, c'est-à-dire les copolymères de l'alcool vinylique et de l'acrylate de sodium proprement dits, comme suit :



Ce produit peut être réduit en poudre, avantageusement ayant un diamètre moyen de particule compris entre 50 et 700 μm , de préférence autour de 250 μm , à l'état sec. Sous cette forme, il gélifie en présence de tout milieu aqueux (eau, sérum, etc.) ou hydro-alcoolique en absorbant entre 500 et 700 fois son volume d'eau. Le processus de gélification est relativement rapide, puisqu'il faut entre 0,5 et 5 mn pour acquérir le gonflement maximum et définitif en milieu aqueux. Imbibée, la poudre a un diamètre moyen de particules compris entre 450 et 6200 μm , de préférence autour de 3000 μm .

Cette poudre présente une innocuité totale vis-à-vis des êtres supérieurs, notamment des mammifères et de l'homme. On a mesuré en effet une dose létale 50 chez

la souris et le rat supérieure à 10 kg/kg corporel! On n'a pu mettre en évidence aucun effet d'irritation sur la peau intacte et abrasée chez le lapin, après 24h, ni chez l'homme; aucune irritation de l'oeil chez le lapin; aucune irritation de la membrane vaginale chez la chienne; pas d'effet hémolytique sur les érythrocytes chez le lapin, le chien et l'homme et pas d'effet antigénique chez le chien. D'autres tests seront décrits dans les exemples.

Les produits autorisent donc les divers usages repris ci-dessus.

Un premier usage qui sera décrit par la suite plus en détails, est de nature à intéresser les diététiciens, puisqu'il vise à combattre la boulimie et l'obésité, par exemple au moyen de régimes amaigrissants. En effet, le produit selon l'invention, de préférence conditionné sous forme de gélules, peut être absorbé par voie orale et va gonfler dans l'estomac en remplissant celui-ci et coupant la sensation de faim. Comme on le verra ultérieurement et comme cela sera décrit en détails dans les exemples, le produit selon l'invention n'est pas absorbé par l'organisme et est donc totalement neutre vis-à-vis de celui-ci. Une fois sa fonction remplie, qui est de couper la faim en saturant l'estomac, il progresse tel quel et sans aucune transformation dans l'intestin pour être évacuer par les voies naturelles. On pourra noter dans certains cas un très léger effet laxatif, ce qui est plutôt un élément favorable pour le type d'utilisation cité ci-dessus.

Il peut dès lors être incorporé dans un régime amaigrissant, où il se substitue à une grande partie des aliments en diminuant de façon correspondante l'apport de ceux-ci sur le plan calorique ou des nutriments.

Dans de tels usages, le produit selon l'invention est ingéré tel quel, sans autres excipients que ceux nécessaires à la forme de conditionnement ou à la forme galénique considérée.

Un autre usage consiste à fixer sur le produit selon l'invention, en quantité calculée, les nutriments (protéines, lipides, glucides, vitamines, sels minéraux, oligo-éléments, etc...) nécessaires à l'organisme humain, afin de constituer des rations de survie plus appétissantes qu'un concentré ou des pilules, tout en ayant l'avantage, comme ci-dessus, de couper la sensation de faim dictée par l'estomac.

Un autre domaine important d'usage du produit selon l'invention est celui des soins. Ainsi, dans le domaine des soins d'hygiène ou simplement de confort, le produit selon l'invention peut être conditionné, sous une forme appropriée, dans une enveloppe en tissé ou non tissé selon le type d'application et être utilisé pour ses propriétés d'absorption comme pansements et compresses, en mettant à profit ses très grandes facultés d'absorption des liquides. De la même façon, on peut en constituer des alèses, ou des couches pour bébés ou pour adultes incontinents. Il peut être également conditionné, sous une forme appropriée, comme serviettes ou tampons périodiques où ses propriétés absorbantes seront très appréciées.

Dans le domaine des soins médicaux, imprégné ou non d'un principe actif ayant des vertus curatives ou cicatrisantes et logé, dans une enveloppe appropriée, il peut être utilisé comme compresse chirurgicale ou emplâtre sec ou humide.

Dans le domaine proprement médical, intéressant donc les allopathes tant que les homéopathes, le produit selon l'invention peut être imprégné d'un principe actif et être déposé à la surface de l'organisme ou être véhiculé à l'intérieur de celui-ci. Ingéré par voie orale, il peut servir de pansement gastrique pour protéger la muqueuse intestinale et pour traiter, calmer la douleur dans les gastrites, les oesophagites, les ulcères gastro-intestinaux, les colites, les polyposes, les polypes, etc.

Dans ce même domaine médical, le produit selon l'invention imprégné d'un principe actif peut être utilisé pour une application topique interne, les copolymères protégeant le principe actif de dégradation trop rapide et permettant donc de faire parvenir celui-ci sur le site où il doit agir.

Par voie externe, le produit selon l'invention imprégné d'un principe actif peut être appliqué localement, soit par voie d'injection, soit directement sur la peau où ce dernier va agir à la manière d'un transdermique.

On peut envisager aussi l'usage en oncologie, par voie interne ou externe, le produit selon l'invention

étant chargé d'un principe actif (chimiothérapie) ou d'un radio-élément (radiothérapie).

Un autre usage important, où le produit est utilisé en présence de liquide, au début de sa gélification, est du domaine de la chirurgie, notamment de la chirurgie plastique. En effet, après gélification, le produit selon l'invention constitue une excellente substance de maintien ou de remplissage, inerte vis-à-vis de l'organisme et en pratique non biodégradable. On l'utilisera alors par injection ou par incision pour le traitement des rides par exemple, des ptoses mammaires ou comme prothèse ou plastie, les testicules, etc.

L'invention sera mieux comprise en référence aux exemples ci-après, donnés à titre non limitatif. Ces exemples démontrent l'inocuité du produit selon l'invention et, par conséquent, sa grande faculté d'emploi dans les domaines évoqués plus haut, en particulier, en diététique et dans le domaine des soins.

Exemple 1

Elimination par voie digestive

En raison de la taille des particules gonflées d'eau, il y a peu de chance pour que celles-ci puissent traverser la barrière de la paroi intestinale.

Pour le vérifier, cinq patients ont reçu pendant trois jours une dose quotidienne de 10,0 g de copolymère ®IGETAGEL prégonflé en deux prises, dans 250

ml d'eau minérale. Ce copolymère est disponible auprès de la société OMAREX à Schlieren ZH, Suisse.

Dès le premier jour, les selles ont été recueillies pendant cinq jours. Elles ont été lavées et tamisées à travers un filtre de porosité de 500 m. La matière recueillie a été réunie et pesée en fin de la période d'observation. Le poids récupéré est le suivant pour les cinq sujets :

1. 24,6 g 2. 26,3 g 3. 28,2 g 4. 25,1 g 5. 27,2 g

La valeur moyenne de récupération est de 26,88 g ce qui, compte-tenu des pertes dues aux manipulations, représente une élimination quasi totale du produit.

De plus, à l'examen microscopique des particules, la forme et la structure n'apparaissent pas différentes de ce qu'elles sont au départ. Le parcours digestif des particules ne modifie pas leur nature et structure.

Exemple 2

Etude de la susceptibilité du copolymère aux enzymes

Des échantillons de particules du copolymère ont été mis en présence d'eau pour obtenir un gonflement maximum. Le gel a été dispersé avec un Vortex et une suspension de 50 000 particules/ml a été préparé. Un échantillon de cette suspension a été mise en présence des enzymes suivantes :

- Amylase 10, 50, 100 meg/ml
- Trypsine 10, 50, 100 meg/ml
- Pepsine 10, 50, 100 meg/ml

Les suspensions ont été incubées pendant quatre heures dans un incubateur à 37° C. Après incubation, les cellules ont été comptées. Le nombre de cellules récupérées est du même ordre de grandeur que l'échantillon initial entier (entre 49250 et 50015). Par ailleurs, le poids après centrifugation est le même que celui observé au début de l'expérience.

Les particules de copolymères, gonflées d'eau ne semblent pas être attaquées par les enzymes utilisées. Ce résultat confirme les résultats concernant l'élimination par voie digestive.

Exemple 3

Etude de l'allergénicité

Le but de cette étude est de déterminer la potentialité allergénique des particules de copolymère. Pour ce faire, une dose de deux fois 2,0 g/jour, en présence d'eau, est administrée pendant 5 jours à 20 sujets volontaires.

Avant le début du test et quatre jours après la fin de ce dernier, les tests suivants ont été pratiqués :

1. Un prick-test avec la substance gonflée, avec lecture de la réponse cutanée après vingt minutes et

deux heures (hypersensibilité immédiate).

2. Un patch-test avec la substance gonflée avec lecture après 24 et 48 heures (hypersensibilité à médiation cellulaire).

Chez tous les sujets, les tests aussi bien immédiats que tardifs sont demeurés négatifs. Le copolymère semble donc inerte sur le plan immunologique.

3 sujets sur les 20 introduits dans l'étude se sont plaints d'une certaine lourdeur gastrique pendant une à deux heures après la prise du copolymère. Il n'y eut toutefois aucune plainte de douleur gastrique ou entérocolique. Enfin, un léger effet laxatif a été relevé par tous les sujets.

Il faut noter que de tels effets, s'ils se vérifiaient de façon systématique sur un grand nombre de sujets, ne sont pas négatifs, bien au contraire, dans le cadre d'une application diététique d'amaigrissement. La sensation physiologique de faim est gommée et le transit intestinal est facilité.

Exemple 4

Etude du comportement cellulaire in vitro

On analyse le comportement des cellules immuno-compétentes et phagocytaires vis-à-vis des particules de copolymère. Dans la mesure où certaines particules de faible taille pourraient éventuellement traverser la

paroi intestinale, il est utile de connaître leur devenir et leurs effets sur les fonctions immunes.

a) Test de cytotoxicité

Des concentrations croissantes de particules gonflées (de 20 000 - 200 000) ont été mises en présence d'une population constante de lymphomonocytes provenant de patients allergiques. L'incubation a été pratiquée en milieu RPMI en présence de 10 % de sérum humain AB^O. Elle a été de quatre heures. Les cellules ont alors été mises en présence de bleu de Trypan et dans les 10 minutes de la mise en contact, le nombre de cellules viables a été déterminé.

Les résultats sont les suivants, en valeur moyenne de dix échantillons

% de cellules viables

Contrôle	93 %
S. 20 000	95 %
S. 100 000	88 %
S. 200 000	92 %

b) Test de stimulation lymphocytaire

Dix cultures de lymphomonocytes ont été pratiquées, les cellules provenant de sujets allergiques.

Une incubation de cinq jours a été pratiquée dans un milieu RPMI plus 15 % de sérum AB.

Les cultures consistaient en :

- 1 lot de contrôle (phytohémagglutinine) stim. lymph. T.
- 1 lot avec PHA mitogène (lectines, légumine végétale)
- 1 lot avec Con-A (concanaline A) stim. lymph. B

Trois lots parallèles ont été cultivés avec toutefois en plus 50 000 particules de copolymère gonflées/ml de milieu. Après incorporation de ^3H -Thymidine ($1,0 \text{ uc}/10^6$ cellules) les cellules sont lavées et l'activité isotopique estimée dans un compteur à scintillation liquide (Beckmann). Les résultats sont exprimés en un coup par minute (cpm).

Les résultats obtenus sont les suivants :

	<u>Cpm</u>	<u>±</u>	<u>SE</u>
1. Contrôle	369	±	17
1a. Contrôle + particules	375	±	21
2. PHA	76 593	±	7 250
2a. PHA + particules	74 781	±	5 720
3. Con-A	28 513	±	1 780
3a. Con-A + particules	29 557	±	2 046

L'analyse statistique (+ test de student) ne montre aucune différence statistiquement significative entre, respectivement 1 et 1a ; 2 et 2a ; 3 et 3a.

En conclusion, à la concentration utilisée, les particules de copolymère n'interfèrent pas avec la prolifération lymphomonocytaire in vitro.

c) Test de la phagocytose

Les polynucléaires provenant de patients allergiques isolés sur gradients de Ficoll-Isopaque ont été lavés et en milieu RPMI mis en présence de particules de copolymère. Le rapport cellule/particule était de 1/5. Quinze expériences ont été pratiquées. La suspension cellulaires a été incubée pendant deux heures à 37° C. La séparation du couple cellule/particules a été faite par sédimentation en milieu aqueux hypotonique.

Dans chaque essai, cinq cents cellules polynucléaires ont été comptées et la présence de particules intra-cellulaires déterminée.

Il n'a pas été observé de phagocytose de particules. En effet, les particules gonflées sont tellement plus grandes que les cellules que la phagocytose n'est guère envisageable. En revanche, des formes de rosette ont été notées, c'est-à-dire quatre-huit polynucléaires accolés à la périphérie d'une particule probablement dans une tentative de phagocytose.

Un essai identique a été développé cette fois-ci en utilisant des monocytes isolés sur plaque de verre. Ici également, il n'a pas été observé de phagocytose, mais quelques rosettes du même type que celles observées avec les polynucléaires.

Les cellules phagocytaires, polynucléaires et monocytes ne sont pas capables de phagocyter les particules de vinyl/acrilique.

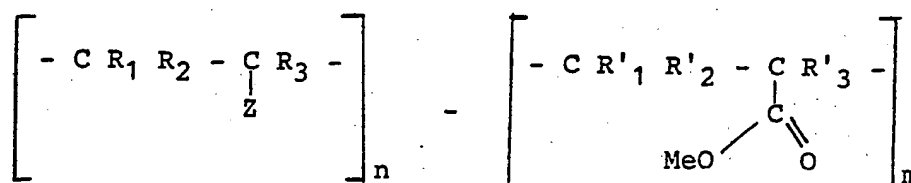
Exemple 5

Compresses

On prépare des compresses de 40 x 40 cm pour 4 mm d'épaisseur en enfermant des billes du copolymère de marque [®]IGETAGEL vendues par OMAREX dans une enveloppe de non tissé, laquelle, en variante, peut être à son tour recouverte d'une gaze traditionnelle. Ces compresses sont appliquées sur des plaies où leurs propriétés absorbantes font merveille comparativement à des compresses traditionnelles. En outre, elles constituent une remarquable barrière contre l'infection des plaies par des germes venus de l'extérieur.

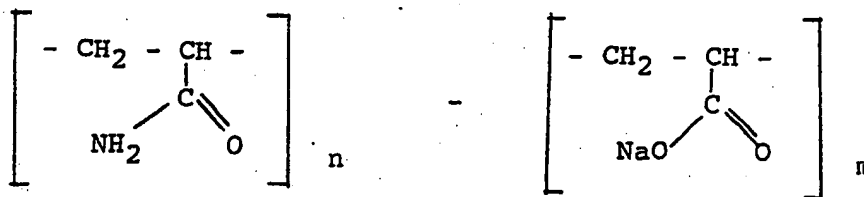
REVENDECATIONS

- Produit à usage médical et paramédical, caractérisé en ce qu'il est constitué essentiellement d'un copolymère hydrophile alcalin réticulé, de motifs élémentaires suivants :

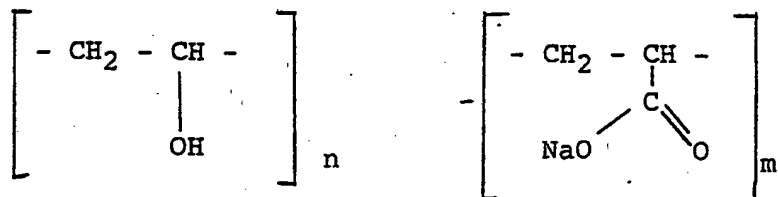


où $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}'_1, \text{R}'_2, \text{R}'_3$ qui peuvent être identiques ou différents sont des atomes d'hydrogène ou des groupes alcoyles $\text{C}_1\text{-C}_3$, et Me représente un métal alcalin et Z représente OH ou le groupe CONH_2 .

- Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que le copolymère hydrophile réticulé est un copolymère de l'acrylamide et de l'acrylate de sodium où $\text{Z} = \text{CONH}_2$ comme suit :



- Produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que le copolymère hydrophile réticulé est un copolymère de l'alcool vinylique et de l'acrylate de sodium où $\text{Z} = \text{OH}$, comme suit :



4. Produit selon les revendications 1, 2 ou 3, caractérisé en ce que le copolymère hydrophile réticulé se présente sous la forme d'une poudre dont le diamètre moyen des particules est compris entre 50 et 700 μ m, à l'état sec.
5. Produit selon les revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que le copolymère hydrophile réticulé gélifie dans les milieux aqueux en absorbant entre 500 et 700 fois son volume d'eau.
6. Produit selon la revendication 1 à usage diététique pour le traitement de l'obésité et de la boulimie ou dans des régimes amaigrissants, caractérisé en ce qu'il est absorbé par voie orale.
7. Produit selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'il est conditionné en gélules.
8. Produit selon la revendication 1 à usage de ration de survie, caractérisé en ce qu'il contient des nutriments et est absorbé par voie orale.
9. Produit selon la revendication 1 à usage de soin, caractérisé en ce qu'il est formé en alèses, couches, serviettes, tampons, pansements et compresses à l'intérieur d'une enveloppe en tissé ou non tissé.

10. Produit selon la revendication 9, caractérisé en ce qu'il contient un principe actif à effet curatif ou cicatrisant.
11. Produit selon la revendication 1 à usage médical ou vétérinaire, caractérisé en ce qu'il contient un principe actif.
12. Produit selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'il est conditionné pour une application topique extra ou intra-corporelle.
13. Produit selon la revendication 1 à usage chirurgical comme substance de soutient ou de remplissage, caractérisé en ce qu'il est appliqué en présence d'un milieu aqueux, en début de gélification.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 89/00118

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. ⁴ A 61 K 47/00; A 61 L 15/00; A 61 K 31/78; A 61 K 31 /785		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System ¹	Classification Symbols	
Int. Cl. ⁴ A 61 K; A 61 L; A 23 K		
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ¹⁰	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	EP, A, 0237267 (THOMPSON) 16 September 1987 see page 2, line 1 - page 3, line 42; claims	1-8,11,12
X	FR, A, 1534771 (THE DOW CHEMICAL CO.) 2 August 1968 see page 1, line 1 - page 2, column 1; page 3, column 2, example 6; page 6; page 7, example 19; abstract	1,2,4,5,9-13
X	FR, A, 2435485 (SUMITOMO CHEM. CO.) 4 April 1980 see the whole document	1,3-5,9-12
X	EP, A, 0207714 (AMERICAN COLLOID CO.) 7 January 1987 see page 1, lines 1-23; page 19, example 30	1,2,4,5
A	FR, A, 2077687 (ROUSSEL-UCLAF) 5 November 1971	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"Δ" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
19 May 1989 (19.05.89)	8 June 1989 (08.06.89)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
EUROPEAN PATENT OFFICE		

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 8900118
SA 26721

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 01/06/89. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0237267	16-09-87		
FR-A- 1534771		BE-A- 699306	30-11-67
		CH-A- 538258	15-08-73
		DE-A- 1617998	22-04-71
		GB-A- 1200106	29-07-70
		NL-A- 6707538	01-12-67
		SE-B- 362357	10-12-73
		US-A- 3810468	14-05-74
		US-A- 3669103	13-06-72
FR-A- 2435485	04-04-80	JP-A- 55036273	13-03-80
		JP-A- 55038863	18-03-80
		CA-A- 1134977	02-11-82
		DE-A- 2935712	20-03-80
		GB-A, B 2030990	16-04-80
		US-A- 4320040	16-03-82
EP-A- 0207714	07-01-87	EP-A- 0206808	30-12-86
FR-A- 2077687	05-11-71	BE-A- 762475	03-08-71
		CA-A- 947657	21-05-74
		DE-A, B, C 2104851	19-08-71
		NL-A- 7101535	09-08-71
		US-A- 3733400	15-05-73

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N°

PCT/EP 89/00118

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB⁴: A 61 K 47/00; A 61 L 15/00; A 61 K 31/78; A 61 K 31/785		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB ⁴	A 61 K; A 61 L; A 23 K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie [*]	Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹²	N° des revendications visées ¹³
X	EP, A, 0237267 (THOMPSON) 16 septembre 1987 voir page 2, ligne 1 - page 3, ligne 42; revendications --	1-8,11,12
X	FR, A, 1534771 (THE DOW CHEMICAL CO.) 2 août 1968 voir page 1, ligne 1 - page 2, colonne 1; page 3, colonne 2, exemple 6; page 6; page 7, exemple 19; résumé --	1,2,4,5,9-13
X	FR, A, 2435485 (SUMITOMO CHEM. CO.) 4 avril 1980 voir le document en entier --	1,3-5,9-12
X	EP, A, 0207714 (AMERICAN COLLOID CO.) 7 janvier 1987 voir page 1, lignes 1-23; page 19, exemple 30 --	1,2,4,5
A	FR, A, 2077687 (ROUSSEL-UCLAF) 5 novembre 1971	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>[*] Catégories spéciales de documents cités: ¹¹</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« & » document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 19 mai 1989	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: right; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">0 8 JUN 1989</div>	
Administration chargée de la recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">OFFICE EUROPEEN DES BREVETS</div>	Signature du fonctionnaire autorisé <div style="text-align: right;"> P.C.G. VAN DER PUTTEN </div>	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

EP 8900118
SA 26721

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents, brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 01/06/89
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A- 0237267	16-09-87	Aucun	
FR-A- 1534771		BE-A- 699306	30-11-67
		CH-A- 538258	15-08-73
		DE-A- 1617998	22-04-71
		GB-A- 1200106	29-07-70
		NL-A- 6707538	01-12-67
		SE-B- 362357	10-12-73
		US-A- 3810468	14-05-74
		US-A- 3669103	13-06-72
FR-A- 2435485	04-04-80	JP-A- 55036273	13-03-80
		JP-A- 55038863	18-03-80
		CA-A- 1134977	02-11-82
		DE-A- 2935712	20-03-80
		GB-A, B 2030990	16-04-80
		US-A- 4320040	16-03-82
EP-A- 0207714	07-01-87	EP-A- 0206808	30-12-86
FR-A- 2077687	05-11-71	BE-A- 762475	03-08-71
		CA-A- 947657	21-05-74
		DE-A, B, C 2104851	19-08-71
		NL-A- 7101535	09-08-71
		US-A- 3733400	15-05-73

ETO FORM P0472

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.